

The induction of enhanced antitumor effect against a nonimmunogenic tumor by highly immunogenic variants obtained by mutagen treatment

| | |
|-------------|---|
| 著者 | 齊ノ内 良平 |
| 発行年 | 1989-03-24 |
| その他の言語のタイトル | Mutagen 処理により誘導した高免疫原性の変異株による、非免疫原性腫瘍に対する免疫療法の抗腫瘍効果増強 Mutagen ショリ ニ ヨリ ユウドウシタ コウメンエキ ゲンセイ ノ ヘンイカブ ニ ヨル ヒメンエキ ゲンセイ シュヨウ ニ タイスル メンエキ リョウ ホウ ノ コウシュヨウ コウカ ゾウキョウ |
| URL | http://hdl.handle.net/10422/1719 |

| | |
|---------------|---|
| 氏名・(本籍) | さいの うち りょう へい 齊ノ内 良 平 (京都府) |
| 学 位 の 種 類 | 医学博士 |
| 学 位 記 番 号 | 医博第52号 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当 |
| 学位授与年月日 | 平成元年3月24日 |
| 学位論文題目 | The Induction of Enhanced Antitumor Effect against a Nonimmunogenic Tumor by Highly Immunogenic Variants Obtained by Mutagen Treatment (Mutagen 処理により誘導した高免疫原性の変異株による、非免疫原 性腫瘍に対する免疫療法の抗腫瘍効果増強) |
| 審 査 委 員 | |
| 主査 教授 瀬 戸 昭 | |
| 副査 教授 小 玉 正 智 | |
| 副査 教授 服 部 隆 則 | |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

動物実験で著明な効果を得ている免疫療法の効果が、臨床例では観察されないことが多い。その理由の一つとして、実験腫瘍に比べヒト癌は自然発生癌であり、免疫原性の低い腫瘍が多いことが考えられる。低免疫原性腫瘍に対して強い免疫療法の効果を得るため、現在までに腫瘍の免疫原性を増強させる多くの研究があるが、我々はこの目的で、非免疫原性腫瘍を mutagen 処理し、高免疫原性の変異株を誘導し、これを実際に lymphokine activated killer(LAK)養子免疫療法 (LAK 療法)に応用することで、非免疫原性腫瘍に対しても効果的な免疫療法が行えないかどうか検討した。

〔方 法〕

非免疫原性腫瘍の mutagen 処理：C3H/HeN 由来の非免疫原性腫瘍 1767-3 線維肉腫 (parent) を mutagen N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 4μg/ml の濃度で 10 日間培養した後、得られた細胞をクローニングし変異株を誘導した。この変異株を M-clone として以下の実験に用いた。

M-clone の免疫原性及び parent との共通抗原性の検討：parent 及び M-clone を C3H 及び BALB/c nu/nu マウスに移植し、各腫瘍の腫瘍原性及び免疫原性を検討した。更に

M-clone で免疫した C3H マウスに parent を移植し、生着率を観察することにより、parent 腫瘍の生着を拒絶する clone を選び出し、その免疫原性及び共通抗原性を in vitro assay (^{51}Cr 放出試験) で確認した。

Mutagen 処理の LAK 療法への応用：C3H マウス脾細胞を recombinant interleukin-2 (IL-2) 1 単位/ml の濃度で 5 日間培養し、LAK 細胞を誘導したが、この時 MMC で処理した parent 及び M-clone で in vitro stimulation を行った。その結果、得られた細胞を移入細胞として parent 腫瘍の担癌マウスに対し腫瘍内投与し、同時に IL-2 の併用投与を行った。また、これら移入細胞を effector 細胞として parent を標的細胞とする ^{51}Cr 放出試験を行い、移入細胞の parent に対する細胞障害性を in vitro でも検討した。

〔結 果〕

1767-3 parent の MNNG 処理により 27 個の変異株 (M-clone) が誘導されたが、そのうち 9 クローンをマウスに移植した結果、C3H では生着率の低下があるのに対し、BALB/c nude マウスでは 100% 生着し、M-clone の生着率の低下は、腫瘍の免疫原性増強によることが証明された。さらに、これら 9 クローンの中で再移植実験によって parent と抗原性が交叉することが確認された 2 クローン (A-2 及び A-7) を選んだ。マウス脾細胞を parent、A-2 及び A-7 で in vitro stimulation することにより cytotoxic T lymphocytes (CTL) を誘導し、 ^{51}Cr 放出試験にてこれら腫瘍に対する細胞障害性を検討した。A-2 及び A-7 は高免疫原性に変異しているため CTL は誘導されたが、非免疫原性の parent では CTL は誘導されなかった。更に A-2 及び A-7 で免疫した細胞は parent に対しても障害性を示し、A-2 及び A-7 と parent は抗原性が交叉することが証明された。即ち、これらのクローンで免疫することにより非免疫原性の parent 腫瘍に対しても腫瘍特異的な CTL が誘導できることが証明された。続いて、免疫療法に応用するため、M-clone の中で parent と強い交叉性を示す A-2 を選び、これで LAK 療法の移入細胞を免疫し、非免疫原性腫瘍に対しても、腫瘍特異的な免疫能を持つ細胞の誘導を試みた結果、 ^{51}Cr 放出試験及び LAK 療法の実験において parent に比べ、A-2 で免疫した場合の方が抗腫瘍効果が強く、この治療法の有効性が証明された。

〔考 察〕

非免疫原性腫瘍に対しては、一般的な方法では腫瘍特異的な免疫能を誘導することは困難であるため、高免疫原性腫瘍の場合に比べ免疫療法の効果が減少する可能性がある。現在、注目をあびている LAK 療法においても、非免疫原性腫瘍に対しては、腫瘍に特異的な CTL を持つ移入細胞を誘導するのは困難である。そこで我々は mutagen 処理を養子免疫療法に応用し、非免疫原性腫瘍に対する CTL の誘導を試みた。その結果、mutagen 処理により得られた変異株で免疫することにより、強い抗腫瘍効果をもつ移入細胞が誘導できたが、これは非特異的な LAK 細胞のほかに CTL も加わり、その相加効果により強い抗腫瘍効果を持つに至ったと考えられる。mutagen 処理により高免疫原性の変異株を誘導する方法は、Boom や Frost らによって報告された。我々は新たに、この方法を非免疫原性腫瘍の治療に利用するため LAK 療法に応用し好

成績を得たが、これは mutagen 処理による免疫原性の発現が好成績をもたらしたもので、この様な方法がヒト癌の治療に応用できることを示すものである。

〔結 論〕

非免疫原性腫瘍を mutagen で処理することにより parent と共通抗原性を持つ変異株を誘導した。更に、これを LAK 養子免疫療法に応用することで、非免疫原性腫瘍に対しても CTL が誘導できるため、従来より効果的な免疫療法が可能となった。

学 位 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、非免疫原性腫瘍を変異原物質で処理することにより高免疫原性の変異株を獲得し、さらにこの変異株を非免疫原性腫瘍の養子免疫療法に利用することにより、強い抗腫瘍効果を持つ免疫療法が非免疫原性腫瘍に対しても行えることを明らかにした。

得られた成果は次の通りである。

1. 非免疫原性の 1767-3 腫瘍を N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine で in vitro 処理し、誘導された変異株の免疫原性が検討され、高免疫原性の変異株が得られた。
2. 変異株の免疫学的交差性が検討され、変異株の中でも A-2 および A-7 の両クローンは、親株と交差性を有することが明らかにされた。
3. 変異原物質処理を養子免疫療法に応用するために A-2 クローンを選び、これで移入細胞を免疫することで、非免疫原性腫瘍に対しても腫瘍特異的な免疫能を持つ移入細胞が得られ、強い免疫療法が行えることを明らかにした。

この研究によって、非免疫原性腫瘍に対する腫瘍特異的免疫療法が可能となり、その意義は大きい。

以上の様に、本研究は、ヒト癌に多いと考えられる免疫原性の低い腫瘍に対して、変異原物質処理による新しい治療法の可能性が示された点において評価され、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。